UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956. - N° 192

DE L'ACTION DU BLEU TRYPAN SUR LA THYROÏDE DU RAT

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 26 novembre 1956

PAR

Maurice-Paul BARBOTIN

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine
et de la France d'outre-mer,
Diplômé de Médecine Tropicale,
Breveté de Marine marchande.

Né à ROCHEFORT-SUR-MER (Charente-Maritime), le 28 décembre 1931.

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, professeur ..... *Président.*
PIÉCHAUD, professeur .....
BLANQUET, professeur ..... *Juges.*
RIVIÈRE, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0002

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956. - N° 192

DE L'ACTION DU BLEU TRYPAN SUR LA THYROÏDE DU RAT

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 26 novembre 1956

PAR

Maurice-Paul BARBOTIN

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine
et de la France d'outre-mer,
Diplômé de Médecine Tropicale,
Breveté de Marine marchande.

Né à ROCHEFORT-SUR-MER (Charente-Maritime), le 28 décembre 1931.

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, professeur ..... *Président.*
PÉCHAUD, professeur .....
BLANQUET, professeur ..... *Juges.*
RIVIÈRE, agrégé .....

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1956

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, MAURIAC, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY BROUSTET	Pathologie générale et expérim.	SARIC
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSE	Clinique ophtalmologique	BESSIERE
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE	Clin. chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Clin. méd. et des mal. infect.	AUBERTIN
Anat. pathol. et microsc. clin.	LEGER	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie	DUFOUR	Physique méd. et pharm.	PIFFAULT
Anatomie générale et histologie.	MAYER	Méd. et hyg. tropicales. et Clin. des mal. exot.	MORETTI
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIECHAUD	Clin. des mal. cut. et syphil.	JOULIA
Méd. légale et méd. du travail	DERVILLEE	Clin. des mal. des voies urin.	DARGET
Electroradiol. et clin. d'électric. médic.	REBOUL	Clin. des mal. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Chimie	MESNARD	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Matière médicale	MASQUELIER.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Physiologie	FABRE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN	Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Zoologie et parasitologie	SIGALAS	Hydrologie thérap. et climatol.	DUBARRY
		Carcinologie	LACHAPELE

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), MM. MOUSTARDIER (Bactériologie), CAZAUX (Pharmacie, 3e Section).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Anatomie	RIGAUD CABANIE	Physique médicale	DUHAMEL
Biochimie médicale	NEUZIL	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE ROMAIN
Pathologie expérimentale	FAURE	Pharmacie (2e Section)	QUILICHINI.

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN LENG-LEVY LAVIGNOLLE MARTIN-DUPONT DAVID-CHAUSSE J. RIVIERE	Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGERE
		Ophtalmologie	CORCELLE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS M. PORTMANN
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Pédiatrie et puériculture	VERGER
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS DARMAILLACQ	Méd. légale et méd. du travail.	L'EPEE
		Odonto-stomatologie	BENOIT
		Urologie	LANGE
		Neurologie et psychiatrie	BLANC
		Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Accouchements	CHASTRUSSE FAUGERE	Physiologie	Mme LINQUETTE
Puériculture	VERGER PERY	Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Législation pharmaceutique	COUSTOU	Phytopharmacie	CORTESI
Cryptogamie	LAUBIE	Droit médical international	AUBY
Obstétricie sociale	MAHON	Médecine légale	L'EPEE
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE	Séméiologie médicale	RIVIERE (J.).
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE	Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Chimie analytique	BABIN	Embryologie	STOLL
Pathologie chirurgicale	VILLAR CHAVANNAZ TINGAUD DARMAILLACQ LAPORTE	Pathologie médicale	BERGOUIGNAN LENG-LEVY LAVIGNOLLE DAVID-CHAUSSE RIVIERE MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : ANDRÉ GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

De tout mon cœur, je lui dédie ce premier travail.

A MA FEMME

Avec tout mon amour.

A MON FILS FRANÇOIS

A Monsieur Alphonse LARRIEU

En gage de l'amitié qui nous unit.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec l'affection d'un fils.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE
DE MEDECINE EXPERIMENTALE

A MES CAMARADES DE L'ECOLE
DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Médecin général de 2e classe LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'outre-mer,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945,
Officier du Mérite maritime.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe CONSTANT

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'outre-mer,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. RIVIERE

Agrégé de Médecine générale,
Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré ce travail et nous a guidé dans sa réalisation avec une constante bienveillance.

Monsieur le Professeur BLANQUET

Professeur de Physique pharmaceutique,
Docteur ès Sciences.

Nous lui exprimons notre gratitude pour les conseils qu'il a bien voulu nous donner.

Monsieur le Professeur PIECHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la tuberculose,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Ordre de la Santé publique,
Croix de guerre,
Médaille des Epidémies,
Officier de l'Instruction publique,
Fellow in the American College of the chest physicians.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.

Nous le remercions de nous avoir accueilli en son laboratoire, de nous avoir fait profiter de la sagesse de son enseignement et d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

DE L'ACTION
DU BLEU TRYPAN
SUR LA THYROÏDE DU RAT

INTRODUCTION

Nous avons repris depuis deux ans les travaux commencés par Siré au Laboratoire de médecine expérimentale. Ces travaux visaient à établir l'influence d'injections répétées de bleu trypan sur la thyroïde du rat mâle.

Les résultats obtenus par Siré au point de vue pondéral étant en opposition avec les conclusions de Gillmann, qui s'est particulièrement intéressé à ce problème, nous avons repris sa série d'études expérimentales en l'élargissant aux mesures pondérales des différentes glandes endocrines.

Par ailleurs, ayant obtenu pour la thyroïde les mêmes résultats pondéraux et expérimentaux que Siré, nous avons étudié plus particulièrement le comportement de cette glande sous l'effet du bleu trypan. Pour cela, nous avons pris comme test le degré de fixation de l'iode radio-actif par les thyroïdes des rats ainsi traités.

Ce travail sera donc divisé en deux parties :

— la première exposera nos résultats pondéraux pour les différentes glandes endocrines.

— la deuxième, les résultats de la fixation iodée par les thyroïdes traitées.

MESURES PONDERALES — TECHNIQUE ET RESULTATS

Des injections répétées de bleu trypan par voie sous-cutanée ont une action hyperplasiante sur la thyroïde du rat. Cette étude a été faite par Siré [25]. Nous l'avons reprise pour la contrôler, et nous l'avons élargie en étudiant aussi les variations de poids des autres glandes endocrines sous l'effet de ce traitement.

Nous avons utilisé le rat mâle du type Wiston, adulte jeune de trois à six mois. Ces rats ont été maintenus dans des conditions constantes d'élevage : température de 22 à 25°, nourriture standard équilibrée, eau de boisson à volonté.

Cette première série d'expériences a porté sur 60 animaux, répartis en deux lots de 30 animaux chacun :

— Le premier lot reçut par semaine une injection de 1,5 cm^3 de bleu trypan;

— Le deuxième lot subit les mêmes injections, mais en plus son eau de boisson fut remplacée par une solution de propylthiouracil obtenue en diluant 10 cm^3 de la solution mère dans un litre d'eau; dans ces conditions, chaque rat absorbe environ 8 milligrammes de propylthiouracil par jour.

Dans chaque lot, dix animaux furent sacrifiés au bout d'un mois de traitement, dix au bout de deux mois, dix enfin au bout de trois mois.

Tous ces animaux furent autopsiés complètement.

En cours d'expérience, nous avons pu faire les constatations suivantes :

La fixation du colorant s'objective rapidement au niveau

des téguments. Les yeux et les extrémités, dépourvues de poil : nez, oreilles, queue, prennent une teinte bleutée dès le lendemain de l'injection. Quand les injections se répètent, cette teinte devient de plus en plus foncée.

Vers la fin du deuxième mois apparaissent des troubles trophiques importants : la peau devient écailleuse, bourgeonnante par endroits, les poils s'éclaircissent, s'arrachent facilement et laissent des plaques entières dégarnies.

A l'autopsie, on note une fixation très importante au niveau de tous les tissus, des muscles en particulier. Malgré une recherche systématique, nous n'avons pas trouvé d'hypertrophie remarquable des ganglions, de la rate et du foie, contrairement aux résultats de Gillmann [12-13], qui trouve pour ces organes une augmentation de volume constante et considérable.

Les différentes glandes endocrines furent prélevées et fixées : par le liquide de Bouin pour la thyroïde et les testicules; par le formol neutre pour les surrénales et la pituitaire.

La pesée fut faite après déshydratation pour les différents bains habituels d'alcool et de xylol. Pour examiner ces résultats, il faut considérer que le poids des organes normaux pesés dans les mêmes conditions s'établit ainsi :

Thyroïde : 8 à 10 milligrammes;
Hypophyse : 2 milligrammes environ;
Testicule : 0,8 à 1 gramme;
Surrénale (mâle) : 9 à 10 milligrammes (1);

(1) Ce chiffre pourra surprendre, la plupart des auteurs donnant un chiffre de 14 milligrammes pour la thyroïde du rat mâle. La différence tient au fait qu'ils pèsent leurs surrénales à la sortie du liquide fixateur (formol), alors que nous effectuons nos pesées après déshydratation par les bains d'alcool et de xylol.

Balouet [5], pesant ses surrénales dans les mêmes conditions que nous, trouve les mêmes chiffres. Cette méthode donne des résultats remarquablement constants.

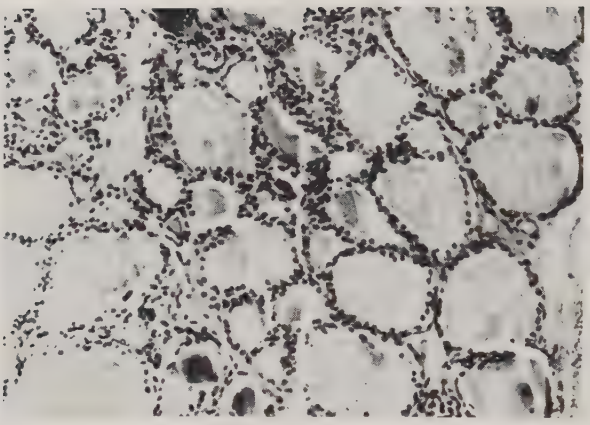
Thyroïde d'un rat recevant du prophylthiouracil seul :
un mois : 45 milligrammes;
deux mois : 80 milligrammes;
trois mois : 82 milligrammes.

	THYROIDE	SURRE-NALE	HYPO-PHYSE	TESTI-CULE
POIDS NORMAUX	8 à 10	9 à 10	2	0,8 à 1
Bleu trypan :				
1 mois	21,9	10,1	6,49	1,3
2 mois	29,3	10	7,45	1,4
3 mois	34,3	10	6,35	1,6
Propylthiouracil :				
1 mois	45			
2 mois	80			
3 mois	82			
Propylthiouracil + Bleu trypan :				
1 mois	83,5	10,3	6,24	1,44
2 mois	111,7	9,2	6,44	1,3
3 mois	123,8	10,6	6,32	1,3

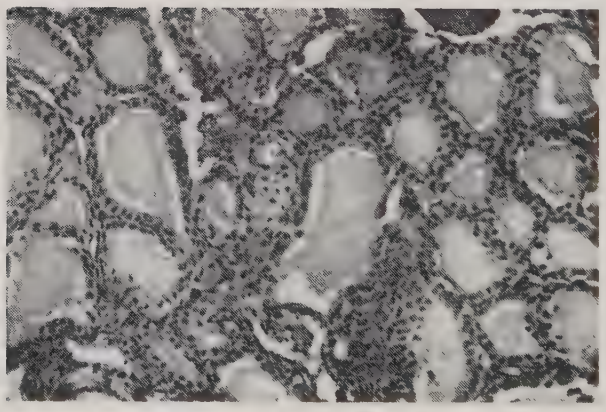
Les poids des testicules sont en grammes.
Ceux des autres glandes sont en milligrammes.

Nos résultats sont résumés dans le tableau ci-dessus.
Ce tableau nous montre :

1° Une hypertrophie importante de la pituitaire et de la thyroïde chez les animaux soumis au bleu trypan;
2° Une légère hypertrophie testiculaire;
3° Les surrénales ne sont pas touchées;
4° L'action du bleu trypan sur la thyroïde semble s'ajouter à celle du propylthiouracil chez les rats qui reçoivent simultanément ces deux produits.



Thyroïde normale d'un rat témoin (coloration hématéine-éosine).



Corps thyroïde après deux mois de bleu trypan (coloration hématéine éosine).

Ces résultats concordent avec ceux de Siré pour la thyroïde et l'ensemble des données obtenues est en opposition avec les publications de Gillmann et Gilbert sur l'action du bleu trypan sur le rat.

Etude histologique des thyroïdes.

L'image histologique peut être ainsi décrite : chez les rats soumis au bleu trypan seul, nous avons une image d'activation histologique légère avec des vésicules de petit volume, un épithélium cubique haut, des vacuoles juxta-apicales assez nombreuses. A ceci se joint un certain degré de congestion de la glande.

Chez les rats recevant à la fois du bleu trypan et du propylthiouracil, la thyroïde présente l'aspect classique caractéristique de l'administration prolongée d'antithyroïdiens de synthèse avec de grosses vésicules presque dépourvues de colloïde; l'épithélium est cylindrique avec quelques mitoses.

TEST A L'IODE RADIO-ACTIF 131

Pour étudier plus particulièrement l'action du bleu trypan sur la thyroïde, nous nous sommes adressé au test de fixation de l'iode radio-actif.

La technique fut la suivante :

1° Une dose de 100 microcuries d'iode 131, diluée dans 1 cm³ de sérum physiologique, est injectée à chaque rat en cours d'expérience avec le bleu, la veille du jour fixé pour le sacrifice. Des recherches antérieures (Perlman et coll. [21]) (Nadler et Leblond [20]) ont montré que le taux de fixation est optimum au bout de vingt à trente heures. D'autre part, cette fixation varie en fonction des doses radio-actives injectées (Goldberg et Chaikoff [14]). Pour une dose de 100 microcuries, nous trouvons un taux moyen de fixation égal à 30 à 33 % au bout de vingt-quatre heures.

Des résultats analogues nous ont été communiqués par le Laboratoire de Physique pharmaceutique de la Faculté.

Nos animaux sont donc sacrifiés au bout de vingt-quatre heures au gaz d'éclairage. Les thyroïdes sont prélevées avec la trachée.

2° L'extraction de l'iode est obtenue par deux méthodes :

a) Extraction trysique : Le corps thyroïde est coupé en menus morceaux, puis broyé avec du sable dans un peu de sérum physiologique. On ajoute une pincée de trypsine (trysine Choay en poudre) et on alcalinise avec quelques gouttes de NaOH n/10, jusqu'à pH = 8,4. On ajoute 5 cm³ de sérum physiologique et on laisse à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures.

b) Extraction par la soude : Les thyroïdes sont prélevées dans les mêmes conditions et laissées au contact de 2 cm³ de NaOH 2 N pendant 12 heures à l'étuve à 80°.

Les deux techniques donnent des résultats analogues.

3° Le dosage s'effectue au compteur de Geiger-Muller. On vérifie que le mouvement propre du compteur est négligeable. L'hydrolysat thyroïdien obtenu à la sortie de l'étuve est ramené à 25 cm³ par de l'eau distillée.

1 cm³ de cette solution est disposé dans une cupule dont l'absence de radio-activité est contrôlée.

On effectue trois mesures différentes pour chaque hydrolysat.

La moyenne de ces trois mesures donne un chiffre X.

Le pourcentage de fixation est obtenu par comparaison avec le chiffre Y donné par 1 cm³ d'une solution témoin, contenant 100 microcuries pour 100 cm³ d'eau, selon la formule : $\frac{25 \cdot X}{Y \cdot 100} \cdot 100$.

Ces dosages ont été effectués au Laboratoire de Physique pharmaceutique de la Faculté. Nous tenons à remercier M. le Professeur Blanquet et M. Mounier, chef de travaux pratiques de physique, qui ont mis leur matériel à notre disposition et nous ont assisté de leurs conseils.

Avant de donner le détail des résultats, il nous faut insister sur le fait que pour que ceux-ci soient valables, il est indispensable que les rats soient pris et entretenus dans des conditions absolument semblables. En effet, nous avons constaté que le taux de fixation de l'iode subit des variations considérables en fonction d'un certain nombre d'éléments :

— en fonction du sexe (Aron [2]) : nous n'avons expérimenté que sur des mâles;

— en fonction de la température (Leblond et coll. [16]);

— en fonction de l'âge : les vieux rats fixent beaucoup moins d'iode;

— en fonction de la nourriture : certains témoins qui avaient reçu par erreur du poisson une fois par semaine fixaient beaucoup moins du fait de cet apport d'iode supplémentaire.

Les conditions de vie de nos rats ont donc été surveillées de très près afin d'éliminer ces facteurs d'erreur.

Nous avons testé ainsi 59 rats :

11 ont servi de témoins;

48 ont été sacrifiés à différents moments du traitement par le bleu trypan, qui était toujours administré à raison d'une injection hebdomadaire de 1,5 cm^3 de la solution à 1 %.

Rats sacrifiés deux jours après la première injection de bleu trypan : 6 rats.

Taux moyen de fixation (T.M.F.) : 11,4 %.
Limites : 6,9 et 13,5 %.

Rats sacrifiés à une semaine : 7 rats.

T.M.F. : 13,25 %.
Limites : 12,5 - 14,2.

Rats sacrifiés après trois semaines de traitement : 5 rats.

T.M.F. : 17,2 %.
Limites : 13,8 - 20,5.

Rats sacrifiés à cinq semaines : 9 rats.

T.M.F. : 17,1 %.
Limites : 13,5 - 20.

Rats sacrifiés à deux mois : 4 rats.

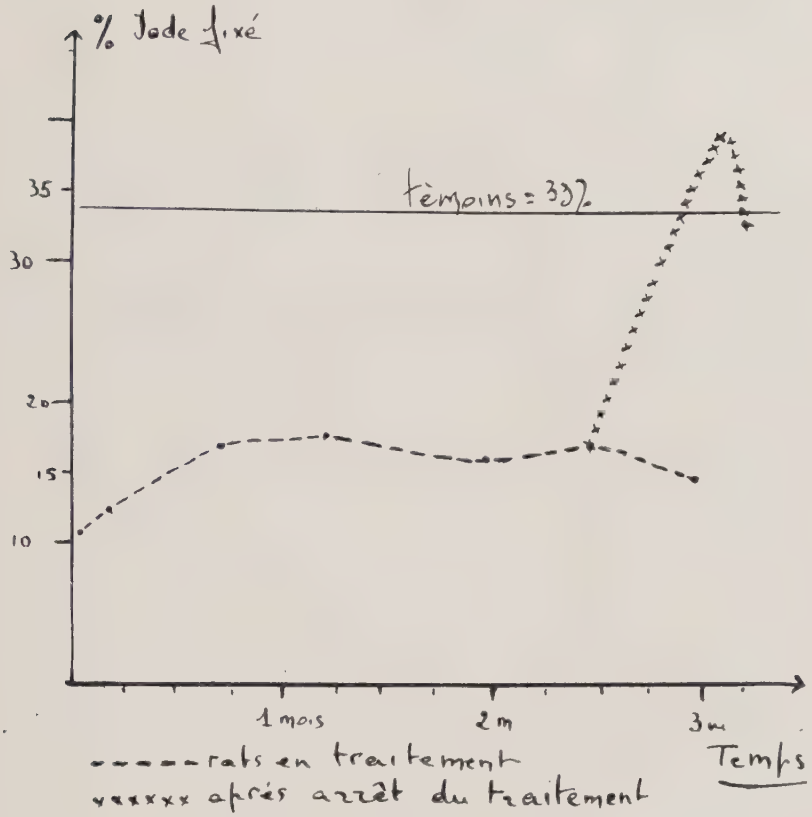
T.M.F. : 14,75 %.
Limites : 12 - 17.

Rats sacrifiés à deux mois et demi : 2 rats.

T.M.F. 16,4 %.
Limites : 16 - 16,8.

Rats sacrifiés à trois mois : 8 rats.

T.M.F. . 14 %.
Limites : 11,5 - 16,6.



Après cessation des injections, on observe :
Rats traités pendant deux mois et demi :

Traitement arrêté depuis deux semaines : 3 rats.

T.M.F. : 38,8 %.
Limites : 34 - 42,5.

Traitement arrêté depuis trois semaines : 4 rats.

T.M.F. : 30,9 %.
Limites : 30 - 31,6.

Nous avons sacrifié en plusieurs lots, au cours de cette série d'expériences, 11 rats non traités, qui ont servi de témoins pour la fixation.

Nous avons obtenu :

T.M.F. : 33 %.
Limites : 29,5 - 35.

Ces résultats mettent en évidence les faits suivants :

1° La chute du taux de fixation de l'iode est rapide et assez brutale.

2° La poursuite du traitement maintient ce taux à son niveau premier et la fixation reste à un chiffre à peu près constant dans le temps.

3° Cet état reste assez longtemps réversible, puisque après arrêt du traitement, au bout de deux mois et demi, on observe un retour au taux de fixation normal en deux à trois semaines.

DISCUSSION

Si les résultats rapportés dans ce travail semblent présenter un caractère de constance assez remarquable et, de ce fait, une garantie d'objectivité suffisante, il n'en est pas de même des interprétations qu'ils suscitent. Pour cette raison, nous esquisserons seulement un schéma de discussion en espérant que des expériences ultérieures permettront l'approfondissement de nos constatations.

I

Le point de départ du travail de Siré, auquel le nôtre fait suite, se trouvait dans les travaux de Rawson [23, 24]. La première question à débattre est donc de savoir si l'hypothèse avancée par cet auteur et ses collaborateurs est soutenable. Autrement dit, les modifications thyroïdiennes déterminées par le bleu trypan peuvent-elles être imputées à l'action de ce colorant sur le système réticulo-endothélial ?

Cette théorie découlerait assez logiquement des expériences de Rawson, qui constate que *in vitro* le tissu thyroïdien, le tissu lymphatique et le tissu thymique inactivent le pouvoir thyréo-stimulant d'une solution de T.S.H., dans laquelle ils se trouvent en suspension. Nous renvoyons à la thèse de Siré [25] pour les détails.

Ces auteurs suggèrent qu'un enzyme commun aux tissus thyroïdien, thymique et lymphatique inhiberait la T.S.H., par exemple en lui enlevant un groupement prosthétique.

En cherchant à extrapoler ces expériences *in vivo*, on peut supposer qu'une certaine quantité de T.S.H. est inhibée, à l'état normal, par le système réticulo-endothélial.

Siré pense donc que le blocage du système réticulo-endothélial par le bleu trypan va permettre la libération de la quantité de T.S.H. normalement fixée par le système réticulo-endothélial et aboutir par conséquent à une stimulation thyroïdienne excessive. Les injections de bleu trypan équivaudraient donc à une stimulation de l'activité thyroïdienne, stimulation indirecte, par la voie d'une hypersécrétion hypophysaire.

Nos expériences avec l'iode radio-actif semblent bien démontrer le contraire. Le taux de l'iode est immédiatement abaissé. La glande montre donc un hypofonctionnement, qui est à l'opposé de ce à quoi on pouvait s'attendre dans le cadre de l'hypothèse de Siré. D'ailleurs, l'observation des rats nous montre des signes d'hypo et non d'hyperthyroïdie.

Par contre, l'image thyroïdienne permet de penser que l'on se trouve en présence d'un état d'hyperactivité modérée, particulièrement net chez les animaux soumis depuis trois mois aux injections de bleu trypan. Les vésicules sont de petit volume, avec un épithélium cubique haut, un grand nombre de vacuoles juxta-apicales et un haut degré de congestion.

La découverte des antithyroïdiens de synthèse a habitué l'esprit à la notion d'hyperactivité morphologique concomittante à une hypoactivité fonctionnelle; il est encore trop tôt pour dire si, dans nos conditions expérimentales, la discordance entre l'histologie et les résultats des tests de fixation de l'iode radio-actif peuvent s'interpréter dans le même sens.

Des expériences de Rawson, qui gardent toute leur valeur *in vitro*, on ne peut, semble-t-il, déduire l'application physiologique et pratique que proposait Siré.

II

L'aspect clinique du rat, l'étude pondérale de ses thyroïdes, leur état histologique et le test de fixation de l'iode radio-actif semblent en faveur d'une action « antithyroïdienne »

du bleu trypan. A quel stade du métabolisme de la vésicule thyroïdienne se place l'inhibition exercée par le bleu trypan? (Astwood [3].)

Agit-il avant l'entrée de l'iode dans la vésicule en empêchant sa fixation sur les protéines thyroïdiennes ?

Son action serait alors identique à celle des thiocyanates. Mais le type de réponse aux thiocyanates est bien différent de ce que nous avons observé. La colloïde diminue de façon notable entre vingt-quatre et quarante-huit heures.

Entre le dixième et le douzième jour, l'épithélium est cubique haut, il n'y a pas ou très peu de colloïde; du fait de l'hyperplasie et de l'hypertrophie dues à la T.S.H. hypophysaire, les vésicules sont plus vastes et plus nombreuses. La réaction est si intense qu'on voit en certaines places de véritables cordons cellulaires. Le traitement très prolongé conduit à l'adénome ou à l'atrophie. Van der Laan et Bissel [27], Stanley et Astwood [26], Grasso [15]. Toutes ces modalités sont à l'opposé de ce que nous avons obtenu avec le bleu trypan.

Le bleu trypan pourrait-il être un agent d'inhibition du système cytochrome-cytochrome-oxydase, système qui est actuellement considéré comme le catalyseur de la réaction de passage des iodures en iode libre ? Rappelons que l'on divise actuellement les corps ayant un pouvoir antithyroïdien dû à ce mécanisme en deux groupes distincts selon leur mode d'action : ceux qui sont antagonistes directs de la peroxydase, tels que le résorcinol, l'aniline, la sulfanilamide, et ceux qui, dans la réaction peroxydasique, se substituent aux iodures qui sont le partenaire normal; ce sont les phénols, l'indol, le catéchol, l'acide gallique, le β-napthol, le pyrogallol et certains dérivés soufrés (Miller et coll. [19], Anderson [1], Balls [4], Elliot [10], Lipmann [18]). Il se pourrait que le bleu trypan agisse en partie dans cette réaction; en effet, la benzidine, qui est un de ses composants, est oxydée en présence de peroxydase, au même titre que les iodures.

Cependant, cette action, si elle existe, est minime. Une bonne partie des iodures est transformée en iode naissant et participe à une synthèse active de la thyroxine.

Il ne semble pas que le bleu trypan agisse sur les processus enzymatiques qui dirigent la formation des liaisons organiques de la thyroxine; ceci pour deux raisons :

— avec le bleu trypan seul, il ne semble pas y avoir d'obstacle à ce stade. On observe facilement au pôle apical de la cellule des gouttelettes colloïdales, témoins d'une sécrétion active;

— et quand les rats reçoivent simultanément du bleu trypan et du propylthiouracil, les deux actions semblent se surajouter et non se confondre, comme si elles ressortaient de deux processus différents.

Un certain nombre d'arguments nous porterait à penser que le bleu trypan agirait surtout sur la résorption de la thyroglobuline; arguments basés sur les résultats des auteurs italiens Borghetti et Morgutti, qui ont utilisé dans le traitement de l'hyperthyroïdisme un corps chimiquement très proche du bleu trypan, le rouge congo; arguments basés sur les résultats expérimentaux de Lévine, Gersch et Costa.

Lévine [17] a démontré que la thyroïde du rat et du cobaye contient un facteur de diffusion à action mucinasique. L'activité de cet enzyme est influencée par l'état physiologique de la glande. L'enzyme est présent soit dans la colloïde, soit dans les cellules thyroïdiennes.

Lévine pense donc que le pouvoir de réabsorption des fractions actives thyroxiniques peut être déterminé par deux enzymes différents : les enzymes à action cataleptique responsables de l'hydrolyse du composant protéique et les enzymes à action mucinasique responsables de la dépolymérisation de la fraction polysaccharidique de la colloïde même.

Gersch [11], à la suite d'études histologiques et histo-chimiques, affirme qu'une régulation par les ferments mucino-

lytiques a beaucoup d'importance dans le processus d'absorption et de réabsorption de l'hormone thyroïdienne.

Costa [8] démontre que l'activité diffusible d'extraits thyroïdiens est inhibée par des substances qui bloquent la diffusion déclenchée par la mucinase testiculaire.

Borghetti et Morgutti [6], partant de ce principe, obtiennent des résultats intéressants dans le traitement de l'hyperthyroïdie avec un inhibiteur hyaluronidasique, le rouge congo, employé en injections intraveineuses.

Or, le bleu trypan et le rouge congo, utilisés par les auteurs italiens, ont une composition chimique très voisine. Ce sont deux colorants tétra-azoïques dérivés de la même base, la benzidine. Ils ont la même action mucinasique. Ils ne présentent, par contre, aucune action antipeptique ou antitrypsique. Ils n'interviennent donc pas sur les phénomènes de scission des glycoprotéines de la colloïde thyroïdienne, mais en inhibant les ferments permettant la diffusion de la colloïde.

Notons que, au cours de nos expériences, l'augmentation pondérale du testicule pourrait ressortir du même processus.

Il est à remarquer que, dans un autre domaine, l'interférence du bleu trypan dans les processus enzymatiques de l'organisme a été signalée récemment (Chouteau et Morand [7]).

Pour la thyroïde, une étude chromatographique d'hydrolysats de glandes de rats traités, étude que nous n'avons pas pu effectuer, devrait permettre d'étayer et peut-être de trancher cette discussion.

III

Envisageons maintenant le problème de l'action du bleu trypan, non plus sur le seul plan de modifications thyroïdiennes mais en considérant l'axe pituitaire-thyroïde.

Examinons :

1° Les rapports classiques normaux de ces deux glandes;

2° Leur comportement avec un antithyroïdien habituel, par exemple le propylthiouracil;

3° Leur comportement avec le bleu trypan.

1° *Rapports normaux classiques.*

C'est la théorie de l'équilibre harmonieux qui implique un appel de T.S.H. quand la thyroxinémie s'abaisse et un freinage hypophyso-thalamique quand le taux de thyroxine libéré dans l'organisme est trop élevé (d'Angelo [12]).

2° *Comportement avec le propylthiouracil.*

Respecte le schéma précédent : la production d'hormone thyroïdienne étant bloquée, l'hypophyse sécrète de grosses quantités de T.S.H. et entre en hyperactivité fonctionnelle. La thyroïde répond à ces incitations non par une hypersécrétion hormonale, puisque les processus enzymatiques sont bloqués à l'intérieur de la vésicule, mais par des modifications anatomiques et histologiques importantes : œdème, altération nécrotique épithéliale; disparition de la colloïde; puis hyperplasie très importante avec de grosses vésicules à épithélium très haut, cylindrique et contenant très peu de colloïde.

3° *Comportement avec le bleu trypan.*

Alors que la sécrétion hormonale paraît inhibée, au moins en partie, l'hypophyse semble entrer en hyperactivité fonctionnelle, ainsi que le pourrait peut-être suggérer son augmentation importante de poids. Mais tout se passe comme si la thyroïde réagissait beaucoup moins à l'afflux de T.S.H. Les modifications histologiques sont bien moins importantes. L'hyperplasie est loin d'atteindre le même degré que dans le cas précédent. L'aspect des vésicules est différent : elles sont moins grandes, l'épithélium est haut, cubique; la colloïde est assez abondante.

Que se passe-t-il ? En dépit du manque de thyroxine, la

quantité de T.S.H. libérée est-elle plus faible ? Ou bien la thyroïde elle-même, sous l'effet du bleu trypan, est-elle moins sensible à une augmentation du taux de T.S.H. ?

Nous n'avons nullement la prétention de répondre à tous ces points d'interrogation. Il nous a paru cependant nécessaire d'esquisser cette discussion, l'action du bleu trypan sur la thyroïde semblant apporter une critique valable aux conceptions actuellement classiques sur le fonctionnement de l'axe pituitaire-thyroïde.

CONCLUSIONS

I. — L'étude des variations pondérales des différentes glandes endocrines du rat (thyroïde, hypophyse, surrénales, testicules), sous l'effet d'injections répétées de bleu trypan, nous a montré en particulier une augmentation pondérale importante des thyroïdes et de la pituitaire.

II. — En étudiant sur la thyroïde du rat mâle l'action du bleu trypan administré par voie sous-cutanée, pendant un à trois mois, nous avons constaté des modifications histologiques et des perturbations du test de fixation de l'iode radio-actif qui peuvent se résumer ainsi :

1° Image d'activation histologique légère avec des vésicules de petit volume, un épithélium cubique haut, des vacuoles juxta-apicales assez nombreuses. La glande montre un certain degré de congestion.

2° Hypofixation iodée précoce et variant peu dans le temps.

Les autres glandes endocrines paraissent peu modifiées, sauf la pituitaire, dont le volume augmente assez considérablement.

III. — Il semble que l'on puisse interpréter ces faits en considérant que le bleu trypan possède un certain potentiel antithyroïdien par interférence probable sur les mécanismes enzymatiques qui interviennent dans les processus cellulaires d'excrétion de l'hormone thyroïdienne.

SÈRMENT

En présence des Maîtres de cètte Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Vu : *Le Doyen*,

R. SIGALAS.

Le Président,

R. SARIC.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 15 novembre 1956.

Le Recteur de l'Académie.

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson (G. W.). — Antithyroid compounds. *Medicinal Chemestry*, New York, 1951. John Wiley and Sons, vol. I
2. Aron (M.), Benoît (J.). — Action antagoniste de la T.S.H. pré-hypophysaire et de la folliculine ovarienne sur le fonctionnement thyroïdien. *C. R. Soc. biol.*, 1932, **109**, 923.
3. Astwood (E. B.). — Mechanism of action of antithyroid compounds. The thyroid. *Brookhaven Symposia in biology*, 1954, p. 61-71.
4. Balls (A. K.), Hale (W. S.). — *S. biol. Chem.*, 1934, **107**, 767.
5. Balouet (J.). — Sérum antithyroïdien et sérum antisurrén. Thèse Bordeaux, 1956.
6. Borghetti (U.), Morgutti (L.). — Traitement de l'hyperthyroïdie par perfusion veineuse de rouge congo. *Presse médicale*, 1951, **54**, 444-445.
7. Chouteau (J.), Morand (P.). — Inhibition partielle de l'activité cholinestérasique chez le chien par injection de bleu trypan. *C. R. Soc. biol.*, 1956, **150**, 209.
8. Costa (E.). — Atti Società lombarda di Scienze medico-biologiche. Seduta 31 mars 1950.
9. D'Angelo (S. A.). — Pituitary regulation of thyroid. The thyroid. *Brookhaven Symposia in biology*, 1954, p. 10-25.
10. Elliot (K. A. C.). — *Biol. J.*, 1932, **26**, 1281.
11. Gersch (E.). — *The Journ. of Endocrinology*, 1950, **6**, 288.
12. Gillman (J.), Gillman (T.), Gilbert (C.). — Reticulosis and reticulum cell tumours of the liver produced in rats by trypan blue with reference to hepatic necrosis and fibrosis. S. *Afr. J. Med. Sc.*, 1949, **14**, 21.

13. Gillman (J.), Gillman (T.), Gilbert (C.). — Production expérimentale de stimulation diffuse des tissus conjonctifs chez le rat. *Sem. des hôp.*, 1950, **XXV**, 1047.

14. Goldberg (R. C.), Chaikoff (I. L.). — The cytological changes that occur in anterior pituitary glands of rats injected with various doses of iodine 131 and their significance in the estimation of thyroid function. *Endocrinology*, 1950, **46**, 91.

15. Grasso (R.). — Accion de las tioureas sobre la citologia de la glandula tiroides. *Rev. Soc. Argentin. de Biol.*, 1946, **22**, 399.

16. Leblond (C. P.), Gross (J.), Peacock (W.) et Evans (R. D.). — Metabolism of radio-active iodine in the thyroid of rats exposed to high or low temperatures. *Am. J. Physiol.*, 1944, **140**, 671.

17. Levine (M. D.). — *The Journ. of Endocrinology*, 1950, **6**, 282.

18. Lipmann (F. J.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, **139**, 977.

19. Miller (W. H.), Robbin (R. O.), Astwood (E. B.). — Studies in Chemotherapy. XI : Oxydation of 2-thiouracil and related compounds by iodine. *J. Am. Chem. Soc*, 1945, **67**, 2201.

20. Nadler (N. J.), Leblond (C. P.). — The site and rate of formation of thyroid hormon. The thyroid. *Brookhaven Symposia in biology*, 1954, p. 49.

21. Perlman (I.), Morton (M. E.), Chaikoff (I. L.). — Radio-active iodine as an indicator of metabolism iodin. The turnover of iodine in the tissues of normal animal, with reference to the thyroid. *J. Biol. Chem.*, 1941, **139**, 433.

22. Randall (L. O.). — Reaction of thiol compounds with peroxydase and hydrogen peroxyde. *J. Biol. Chem.*, 1946, **164**, 521.

23. Rawson (R. W.), Graham (R. M.), Ridell (C. B.). — Physiological reactions of thyroid stimulating hormone of pituitary; effect of normal and pathologic human thyroid tissues on thyroid stimulating hormone. *Ann. Int. Med.*, 1943, **XIX**, 405-414.

24. Rawson (R. W.), Tanheimer (J. F.), Peacock (W.). — The uptake of radio-active iodin by thyroids of rats made goiterous by potassium thiocyanate and by thiouracil. *Endocrinology*, 1944, **34**, 245.

25. Sire (J.). — De la fixation de la thyréostimuline hypophysaire par le système réticulo-endothélial. Thèse Bordeaux, 1954.

26. Stanley (M. M.), Astwood (E. B.). — The accumulation of radio-active iodide by the thyroid gland in normal and thyrotoxic subjects and the effect of thiocyanate on its discharge. *Endocrinology*, 1948, **42**, 107.

27. Van der Lann (W. P.), Bissel (A.). — Effects of propylthiouracil and of potassium thiocyanate on the uptake of iodine by the thyroid gland of the rat. *Endocrinology*, 1946, **39**, 157.

Dépôt légal effectué en 1956 (4e trimestre.)

24683. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1956.